



## Formulação de gel-creme a base de óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) com potencial bioadesivo, oclusivo e antioxidante para aplicação cutânea.

Giovanna Araujo de Moraes Trindade\*; Laiene Antunes Alves\*; Kamila Gabrieli Dallabrida\*\*\*; Marcel Henrique Marcondes Sari\*\*\*; Jéssica Brandão Reolon\*\*\*; Roberto Pontarolo\*,\*\*; Luana Mota Ferreira\*,\*\*

\*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

\*\*Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

\*\*\*Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava – PR, Brasil.

\*Autor para correspondência e-mail: [luanamota@ufpr.br](mailto:luanamota@ufpr.br)

### Palavras-chave

Cicatrização  
Óleos vegetais  
Gomas naturais

### Keywords

Healing  
Vegetable oils  
Natural gums

**Resumo:** O óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) possui propriedades calmantes, anti-inflamatórias e antibacterianas, mostrando-se promissor para acelerar o processo de cicatrização em queimaduras. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver géis-creme contendo óleo de camomila e avaliar o potencial bioadesivo e oclusivo, atividade antioxidante e citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*, visando aplicação cutânea das formulações. As formulações foram preparadas por emulsificação, utilizando duas fases, sendo uma oleosa composta por emulsionantes e o óleo de camomila; e uma fase aquosa contendo goma gelana (F1) ou goma carragena (F2) como agente formador de gel. A bioadesão foi conduzida com pele suína como membrana biológica, havendo similaridade entre o potencial bioadesivo das formulações. Para a oclusão *in vitro*, empregou-se o método de perda de água. Ambas apresentaram oclusividade de aproximadamente 30%. A atividade antioxidante avaliou a capacidade de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). Neste teste houve diferença entre as formulações, onde a F1 apresentou uma atividade de  $82,28 \pm 13,04\%$  e a F2 de  $61,51 \pm 7,50\%$ . O modelo de *Allium cepa* foi empregado para avaliar a citotoxicidade e ambas as formulações reduziram o índice mitótico quando comparado ao controle negativo, sugerindo uma possível toxicidade na concentração testada. Os géis-cremes desenvolvidos neste estudo, utilizando gomas naturais, revelaram-se como plataformas promissoras para a administração cutânea do óleo de camomila. Os resultados da bioadesão, oclusão e atividade antioxidante sugerem que as formulações têm potencial para aplicação em feridas cutâneas, principalmente aquelas causadas por queimaduras, uma vez que poderiam acelerar a recuperação promovendo conforto ao paciente.

### Gel-cream formulation based on chamomile oil (*Matricaria chamomilla* L.) with bioadhesive, occlusive and antioxidant potential for specific application

**Abstract:** Chamomile oil (*Matricaria chamomilla* L.) has calming, anti-inflammatory, and antibacterial properties, promising to accelerate the healing process. Therefore, this study aimed to develop gels-creams containing chamomile oil and evaluate the bioadhesive and occlusive potential, antioxidant activity, and cytotoxicity in an *Allium cepa* assay, aiming for cutaneous application. The formulations were prepared by emulsification, using two phases: an oily phase composed of emulsifiers and chamomile oil and an aqueous phase containing gellan gum (F1) or carrageenan gum (F2) as a gel-forming agent. Bioadhesion was conducted with porcine skin as a biological membrane, with similarities between the formulations. For *in vitro* occlusion, the water loss method was used. Both have occlusivity of approximately 30%. Antioxidant activity evaluated the scavenging capacity of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical. In this test, there was a difference between the formulations, where F1 showed an activity of  $82.28 \pm 13.04\%$  and F2 of  $61.51 \pm 7.50\%$ . The *Allium cepa* model was used to evaluate cytotoxicity. Both formulations reduced the mitotic index compared to the negative control, suggesting possible toxicity at the concentration tested. The gel-creams developed in this study, using natural gums, proved to be promising platforms for the cutaneous administration of chamomile oil. The results of bioadhesion, occlusion, and antioxidant activity suggest that the formulations have a potential for application to skin wounds, especially those caused by burns, as they could accelerate recovery and promote patient comfort.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



## Introdução

Queimaduras são um tipo de lesão que pode ser causado pelo contato com agentes físicos, químicos, elétricos e térmicos (sendo o tipo mais decorrente), gerando diferentes graus de perda tecidual (ROCHA, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 11 milhões de pessoas sofrem queimaduras a cada ano, e 180 mil delas morrem devido a tais lesões (WHO, 2023; YAKUPU *et al.*, 2022). A depender do grau da queimadura, diferentes partes da pele podem ser lesionadas. Queimaduras de grau I são mais superficiais e agredem a epiderme, causando vermelhidão, inchaço e dor; já as queimaduras de grau II atingem a epiderme e derme, em diferentes profundidades; e por fim, nas queimaduras mais profundas (grau III), ocorre a degradação total da espessura, onde a pele queimada fica seca e dura. Esses fatores podem alterar a efetividade e a toxicidade dos tratamentos tópicos disponíveis (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022).

Os tratamentos já existentes para os casos de queimaduras ainda possuem algumas limitações, como aspectos sensoriais e de aplicação, podendo causar desconforto para o paciente; permanência e diminuição ou aumento da penetração de ativos na pele (KIM *et al.*, 2019; MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022). De acordo com o tipo de queimadura e o grau de lesão, os tratamentos podem ser ineficazes ou causar efeitos adversos, devido a uma absorção sistêmica. O uso de ativos naturais têm sido uma alternativa popular por suas propriedades biológicas, entre elas, sua ação antioxidante, anti-inflamatórias e antimicrobianas, que facilitam o processo de recuperação em feridas e queimaduras. Além disso, o uso de materiais de fonte natural apresenta baixo custo, redução de efeitos adversos, melhor acessibilidade e aceitabilidade pelo paciente (REOLON *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2021).

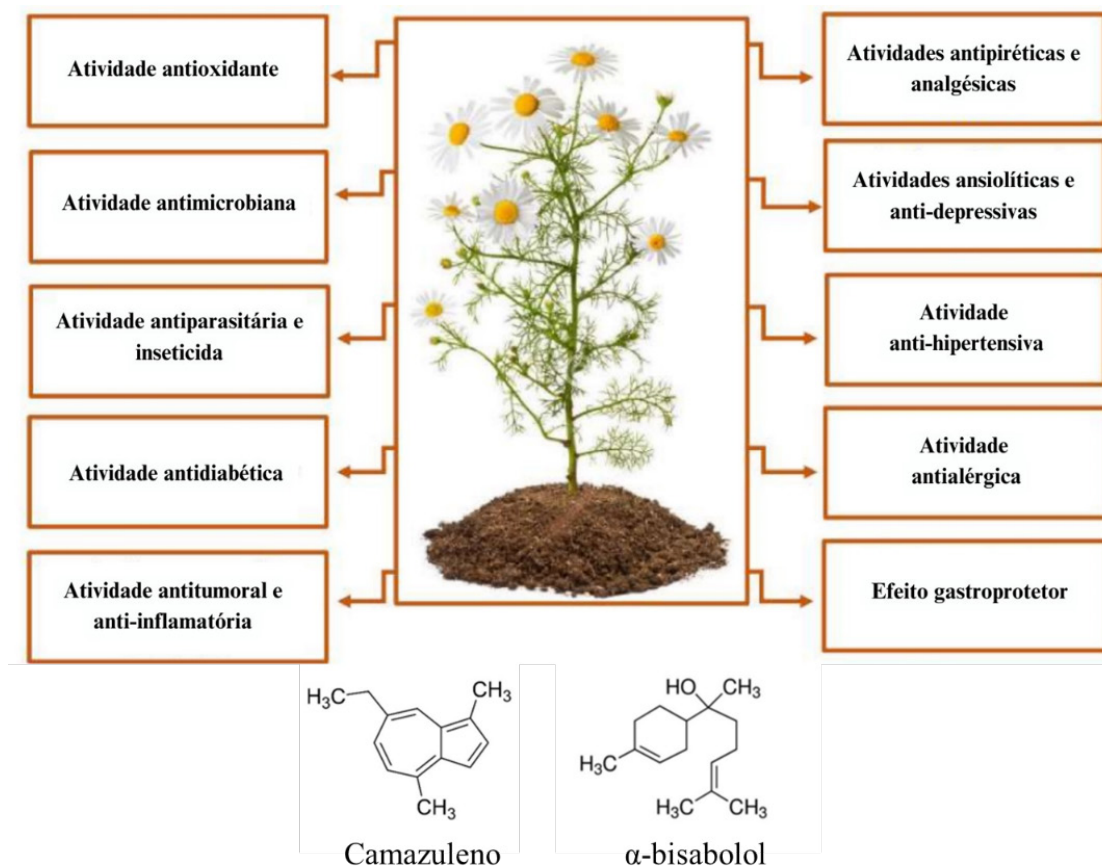
*Matricaria chamomilla* L., conhecida popularmente como camomila, é uma planta medicinal renomada na medicina tradicional, sendo extensivamente empregada no tratamento de diversas enfermidades, abrangendo desde infecções até condições neuropsiquiátricas, distúrbios respiratórios, gastrointestinais e hepáticos (Figura 1). Além disso, é reconhecida por suas propriedades sedativas, antiespasmódicas, antissépticas e antieméticas. O óleo de camomila, geralmente obtido das flores, possui diversas propriedades terapêuticas para uso tópico, tais como calmante, anti-inflamatórias e antibacterianas, mostrando-se promissor para acelerar o processo de cicatrização (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010).

A matriz bioativa do óleo de camomila é complexa, podendo conter mais de mais de 120 compostos identificados. Entre eles, destacam-se os terpenóides bisabolol e seus óxidos A e B, o camazuleno e o  $\beta$ -farneseno. Tais compostos bioativos conferem propriedades interessantes ao óleo para aplicação na pele, como redução da irritação cutânea, além de atividade anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). Os compostos terpenóides são responsáveis pelas atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, e, a depender das propriedades físico-químicas, tais como polaridade, Log P e solubilidade (DAI *et al.*, 2022), além do tipo de plataforma na qual estão associados (BLANCHARD; SAWCHUK; BRODIE, 1978), podem apresentar efeito no local da aplicação ou, até mesmo, penetram as camadas mais profundas da pele.

A aplicação de bioativos através da pele apresenta vantagens significativas devido aos diversos efeitos já relatados na modulação dos processos de cicatrização (BURKE, 2019; LIU *et al.*, 2022). No entanto, alcançar o sucesso na terapia cutânea representa um desafio, principalmente devido à baixa adesão por parte dos pacientes. Diversos fatores contribuem para essa questão, incluindo a escolha do veículo adequado para a formulação. Apesar dos progressos na tecnologia de cosmética e medicamentos, algumas formulações, de acordo com a composição, podem deixar uma textura oleosa após a aplicação, comprometendo a espalhabilidade e a aplicação, tornando-as menos atrativas (ALI *et al.*, 2022). Além disso, alguns sistemas à base de álcool, acarretam falta de hidratação ou ressecamento da pele (MAYBA; GOODERHAM, 2018).



Figura 1 – Propriedades biológicas da *Matricaria chamomilla* L. e estrutura dos principais ativos terpenóides presentes em sua matriz.



Fonte: adaptado de (MIHYAOUI *et al.*, 2022).

Os géis-cremes são sistemas óleo-em-água e surgem como uma modalidade promissora para a administração cutânea de substâncias ativas, principalmente de origem natural (MARQUARDT; SUCKER, 1998; ROSA *et al.*, 2016). Estes produtos possuem baixo teor oleoso e uma maior proporção de constituintes hidrofílicos, facilitando a aplicação e absorção, sem conferir uma sensação oleosa à pele. Tais sistemas são estabilizados por colóides/polímeros hidrofílicos, que podem ter origem sintética ou natural (LIRA *et al.*, 2007). O formulário nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição apresenta uma formulação de gel cremoso preparada com poliacrilamida, um polímero de origem sintética (ANVISA, 2012). Porém, substâncias de origem naturais têm sido cada vez mais estudadas no âmbito farmacêutico. Assim, as gomas naturais, como a goma gelana e carragena, surgem como uma alternativa promissora no desenvolvimento de formulações cutâneas (SARI *et al.*, 2023). As gomas apresentam vantagens devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e ausência de toxicidade, e têm sido empregadas em formulações pretendidas para uso cutâneo (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Diante das potencialidades dos óleos vegetais no tratamento de feridas e das vantagens dos géis-cremes como plataformas de aplicação tópica, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de géis-creme contendo óleo de camomila e a avaliação de seu potencial bioadesivo, oclusão, atividade antioxidante, e citotoxicidade, visando a aplicação cutânea em queimaduras.

## Metodologia

### Materiais



As gomas utilizadas no estudo, goma gelana *low acil* e goma carragena-*kappa*, foram gentilmente cedidas pela indústria CPKelco Brasil. O álcool cetosteárilico e o álcool cetosteárilico etoxilado foram adquiridos da Delaware (Porto Alegre, Brasil). O óleo de camomila utilizado é distribuído pela Distriol Comércio de Insumos Ltda, e foi adquirido na Engenharia das Essências Ltda (São Paulo, Brasil), assim como a vitamina E e o Nipaguard®. O EDTA Sal Dissódico Dihidratado P.A foi adquirido da Neon (São Paulo, Brasil) e o propileno glicol P.A pertence a marca VETEC (Rio de Janeiro, Brasil).

### Preparo das formulações

As formulações foram desenvolvidas pela fusão de duas fases, sendo uma fase oleosa e outra aquosa. A constituição quali-quantitativa das formulações está descrita na Tabela 1. Após a pesagem de cada componente, tanto a fase aquosa quanto a oleosa foram aquecidas até 70°C. Após total solubilização dos constituintes, a fase aquosa foi vertida lentamente sob a fase oleosa com agitação constante até atingir a temperatura ambiente, formando um sistema óleo-em-água. Na sequência foram adicionados o Nipaguard® e o óleo de camomila. Por fim, o gel-creme foi armazenado em uma embalagem plástica, à temperatura ambiente. A formulação preparada com goma gelana foi denominada de F1 e a com goma carragena de F2.

**Tabela 1** – Composição quali-quantitativa das formulações desenvolvidas.

Fases	Componentes	Concentração (%)
Fase oleosa	Álcool Cetosteárilico etoxilado	3,0
	Álcool Cetosteárilico	5,0
	Óleo de Camomila	3,0
	Vitamina E	0,2
Fase aquosa	Goma (gelana – F1 ou carragena – F2)	0,5
	EDTA	0,1
	Propilenoglicol	5,0
	Nipaguard®	0,3
	Água q.s.p	100

\* Nipaguard®: mistura de ácido benzoico, caprilato de sorbitano e propanediol.  
Fonte: Autores, 2023.

### Potencial bioadesivo

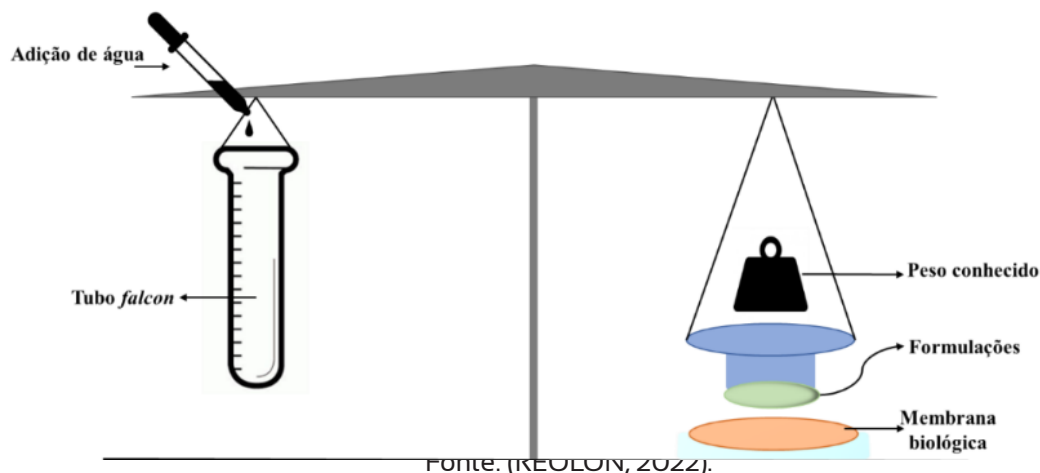
A força bioadesiva dos géis-cremes foi determinada utilizando a pele de orelha suína como membrana biológica, a partir da técnica de medição da força de destacamento, conforme ilustrado na Figura 2 (OSMARI *et al.*, 2020), com algumas modificações. Inicialmente, a pele foi cortada em pedaços com aproximadamente 4 cm de diâmetro e fixada na placa de vidro. Em seguida, adicionou-se 0,8 g da formulação em um suporte superior, o qual foi então colocado em contato com a membrana biológica durante 1 minuto, sendo aplicado uma força de 1 N. Após esse período, foi adicionado água destilada em um recipiente no lado oposto, até que ocorresse a separação entre o tecido e o gel-creme. A quantidade de água adicionada foi medida em uma proveta para determinação do volume necessário para o destacamento. A força bioadesiva foi determinada utilizando a Equação 1. Como controle positivo, utilizou-se um gel de Carbopol® 940 0,5% (p/v), considerando que este polímero apresenta potencial bioadesivo conhecido (GÖKÇE *et al.*, 2022; MERG *et al.*, 2023).

$$\text{Equação 1: Força bioadesiva} = \frac{(m \cdot g)}{A}$$

Onde: *m* corresponde a quantidade de água necessária para a separação, *g* à aceleração da gravidade (980 cm/s<sup>2</sup>) e *A* é a área de contato (3,14 cm<sup>2</sup>).



Figura 2 - Ilustração da técnica para avaliar o potencial bioadesivo.



### Oclusão

O potencial oclusivo visou determinar a perda de água *in vitro*, conforme Marchiori e colaboradores (2023) (MARCHIORI *et al.*, 2023). Para a realização do teste, foram adicionados 50 mL de água em um béquer, o qual em seguida foi coberto por um papel filtro de celulose fixado com elástico. Depois disso, 200 mg de formulação foram espalhados de forma uniforme na superfície do papel filtro. Para um controle negativo, utilizou-se um béquer igualmente preparado, porém sem adicionar a formulação sobre o papel filtro. E para o controle positivo, utilizou-se a vaselina sólida no lugar da formulação. Depois do preparo, todos os béqueres foram pesados para determinar o peso inicial e, em seguida, incubados em estufa à 37°C. Após 24h de incubação, os béqueres foram pesados novamente para determinar a quantidade de água evaporada, por meio da equação abaixo (Equação 2):

$$\text{Equação 2: } F = [(A-B) / A] \times 100$$

Onde:

A = quantidade de água perdida pela amostra controle;

B = quantidade de água perdida pela amostra contendo a formulação.

### Atividade antioxidante

A determinação do potencial antioxidante dos géis-cremes foi realizada a partir da avaliação da capacidade de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020). Para isso, inicialmente foi preparado uma solução estoque de DPPH 5,05 mM em etanol, a qual foi armazenada em congelador, e no momento da realização dos ensaios, a solução estoque foi então diluída, atingindo a concentração de DPPH 50 µM, a partir da adição de 50 µL da solução estoque de DPPH em 4950 µL de etanol. Para a realização do teste, pesou-se 1 g de cada gel-creme e adicionou-se 1,5 mL de etanol absoluto, sendo esta dispersão posteriormente submetida a 5 minutos de agitação contínua em vórtex, seguida de 10 minutos de banho ultrassônico e 20 minutos de centrifugação a 3000 rpm. Após esse processo, uma alíquota de 500 µL do sobrenadante foi retirada e misturada com 500 µL de DPPH (radical) ou 500 µL de etanol (branco), sendo incubada em temperatura ambiente e ao abrigo de luz, durante 30 minutos. Em seguida, foi realizada a leitura das amostras em um espectrofotômetro UV-VIS, no comprimento de onda de 517 nm. A atividade antioxidante foi calculada de acordo com a equação 3.



$$\text{Equação 3: } AS\% = 100 - \frac{(ABA - ABB) \times 100}{ABC}$$

Onde: AS% é a atividade sequestrante em porcentagem, ABA é a absorvância da amostra incubada com DPPH, ABB é a absorvância do branco e ABC é a absorvância do controle negativo.

### Avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*

O ensaio de citotoxicidade em células meristemáticas de *Allium cepa* foi conduzido conforme descrito por Marchiori e colaboradores (2010) (MARCHIORI *et al.*, 2010) e Osmari e colaboradores (2023) (OSMARI *et al.*, 2023). O processo de enraizamento das cebolas foi estimulado pela perfuração em sua extremidade inferior, utilizando palitos de madeira, com posterior repouso em água destilada durante 72 horas. Após o período, a água foi substituída pelos tratamentos, e os bulbos foram expostos por mais 24 horas. Os tratamentos consistiram em uma dispersão aquosa dos géis-creme a uma concentração de 600 µg/mL e como controle negativo utilizou-se água destilada. Após 24 horas de tratamento, os bulbos foram fixados em etanol:ácido acético 3:1 (v/v) por 24 horas e, em seguida, armazenados em etanol 70% (v/v) refrigerado ( $4 \pm 2$  °C) até a análise.

Para realizar confecção das lâminas, a região meristemática foi cortada delicadamente e submetida à hidrólise com HCl 0,2 M por 5 minutos. Após retirou-se o excesso de HCl e as raízes foram maceradas e coradas com orceína acética 2% (p/v). Para cada cebola foram preparadas duas lâminas, as quais foram analisadas em microscópio óptico (aumento de 40x, OLYMPUS CX23), observando-se o número de células em interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase, realizando a contagem com o auxílio de um contador de células diferencial (EVLAB, EV:05). Para cada grupo, foram contadas 1500 - 2000 células e então o índice mitótico (IM%) foi calculado e expresso em porcentagem, conforme a equações 4 (OSMARI *et al.*, 2023):

$$\text{Equação 4: } IM(\%) = \frac{\text{Número de células em mitose}}{\text{Número total de células observadas}} \times 100\%$$

### Análise estatística

Os dados foram obtidos em triplicata e expressos em média  $\pm$  desvio padrão. A análise estatística foi realizada através de teste *t* de Student e análise de variância (ANOVA) de uma via seguido de pós-teste de Tukey, utilizando programa estatístico GraphPad Prism® versão 8. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

### Resultados e Discussões

Diante das propriedades promissoras do óleo de camomila, este trabalho objetivou o desenvolvimento de uma plataforma tecnológica para veicular a administração deste ativo na pele, visando sua aplicação em ferimentos causados por queimaduras. Para isso, foram preparados géis-cremes à base de gomas naturais, as quais têm chamado atenção por serem considerados excipientes multifuncionais, ou seja, desempenham diferentes funções dentro da mesma formulação, dentre as quais destacam-se a capacidade espessante, estabilizante e de formação de filme após a aplicação sobre a pele (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Após o preparo, as formulações apresentaram coloração levemente amarelada e odor característico do óleo de camomila, além de aspecto homogêneo e brilhoso, sem presença de separação de fase ou grumos, sugerindo uma adequada incorporação do óleo no gel-creme (Figura 3). Além disso, devido à presença das propriedades de gel conferidas pelas gomas, as formulações se destacam pelos seus aspectos sensoriais agradáveis, que estão relacionados ao seu caráter aquoso, que também é capaz de promover a hidratação da pele sem causar sensações oleosas, além de fácil remoção com água (FERREIRA *et al.*, 2020).

**Figura 3** – Aspecto macroscópico das formulações.

F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

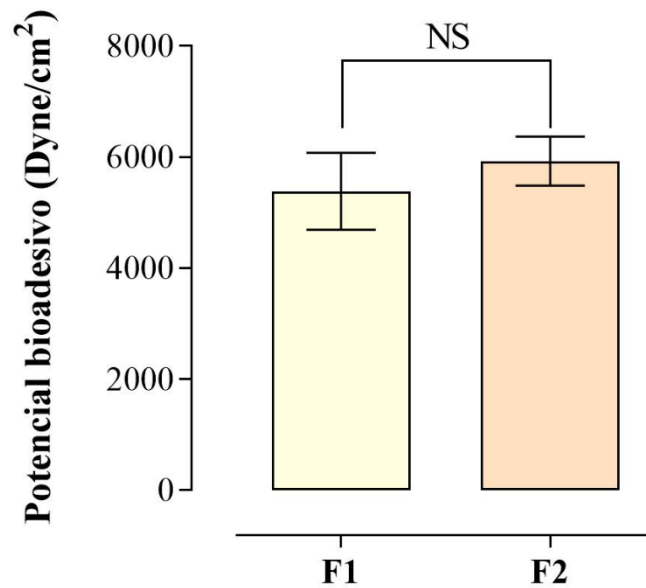
### Potencial bioadesivo

A bioadesão é um processo que envolve a capacidade de materiais ou substâncias aderirem de forma segura e eficaz à pele danificada e promover a cura, proteção e recuperação do tecido lesionado (SARI *et al.*, 2023). Essa abordagem ajuda a melhorar a adesão da formulação à superfície da pele, garantindo que ela permaneça no local desejado durante o processo de cicatrização. A pele queimada apresenta desafios específicos, como perda de integridade da barreira cutânea, risco de infecção e necessidade de um ambiente propício à regeneração celular (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022). Além disso, queimaduras cutâneas costumam ser lesões dolorosas o que pode dificultar os processos de aplicação e remoção de formulações sobre o tecido (KIM *et al.*, 2019). Assim, a bioadesividade de materiais que serão aplicados em pele com queimaduras deve ser tratada com cautela. Se por um lado, a aderência controlada de uma preparação à superfície da lesão torna-se fundamental para evitar contaminações indesejadas e permitir um maior contato da substância ativa com o leito da lesão; por outro, a preparação precisa ser projetada para não aderir excessivamente na pele, reconhecendo a sensibilidade das queimaduras, e objetivando evitar o desconforto do paciente durante o processo de remoção da formulação (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022; PAGANO *et al.*, 2019; SARI *et al.*, 2023).

As formulações desenvolvidas apresentaram potencial bioadesivo de  $5384 \pm 692$  Dyne/cm<sup>2</sup> e  $5930 \pm 441$  Dyne/cm<sup>2</sup>, respectivamente para F1 e F2, como demonstrado na Figura 4. Não houve diferença significativa entre as formulações ( $p > 0,05$ , teste *t* de Student), sugerindo que independente da presença do óleo, as gomas têm potencial bioadesivo semelhante. Um controle positivo utilizando gel de Carbopol® foi conduzido para fins comparativos, o qual apresentou valores superiores de bioadesão quando comparado aos géis-creme desenvolvidos ( $24422 \pm 392$  Dyne/cm<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). Neste sentido, as formulações preparadas neste estudo evidenciam um poder bioadesivo que pode indicar um maior conforto para a aplicação em queimaduras, visto que isso resulta em uma maior facilidade de remoção destas preparações do leito da lesão, sem necessariamente gerar estímulos dolorosos para o paciente (KIM *et al.*, 2019; PAGANO *et al.*, 2019).



Figura 4 - Potencial bioadesivo dos géis-cremes desenvolvidos.



NS – não significativo; F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

Existem diferentes mecanismos de bioadesão, a depender do grau de interação da superfície biológica (pele, mucosa) com um material por um determinado tempo. Diferentes fatores podem favorecer a adesão biológica, tais como a morfologia da superfície, as interações químicas e fisiológicas e fatores de interações físico-mecânicas. As teorias mais usuais para explicar os mecanismos de interação entre o tecido e o material são: adsorção, molhabilidade, eletrônica e difusão (ASATI; JAIN; CHOUBEY, 2019). Na adsorção, a adesão é o resultado de ligações primárias e secundárias entre o polímero e o tecido. Essas interações exigem menor energia para serem rompidas, e são a forma mais proeminente de interação de superfícies em processos de adesão. Segundo Merg e colaboradores, as características estruturais das gomas, como alto peso molecular e presença de grupos carbonila, poderiam contribuir para a interação com a pele. Neste estudo, foi observada uma relação concentração dependente para a bioadesão da formulação testada (hidrogel de goma alfarroba), indicando que uma maior quantidade de polímero na superfície biológica levaria a um maior número de unidades de cadeias poliméricas disponíveis para interagir com o tecido por forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio, fortalecendo a adesão e contribuindo para reter a formulação no local escolhido (MERG *et al.*, 2023). Em nosso estudo, as formulações com as gomas foram menos bioadesivas do que o controle positivo com o Carbopol®, o que poderia ser explicado pela concentração da goma utilizada, bem como, devido ao polissacarídeo estar sendo utilizado também como agente estabilizante, ficando menos disponível para interagir com a pele. Essa hipótese precisaria ser confirmada com estudos adicionais.

### Oclusão

No teste de oclusão (Figura 5), a F1 apresentou um poder oclusivo de  $28,77 \pm 4,35\%$  e a F2 de  $28,55 \pm 3,57\%$  ( $p > 0,05$ ), sendo resultados próximos, o que aponta que ambas as formulações proporcionariam uma hidratação passiva, o que estimula a restauração da pele sem obstruir os poros. No trabalho de Marchiori e colaboradores, foram encontrados valores de oclusão em torno de 20% para hidrogéis de goma gelana (MARCHIORI *et al.*, 2023), sugerindo que o óleo de camomila pode contribuir para o potencial oclusivo da formulação.

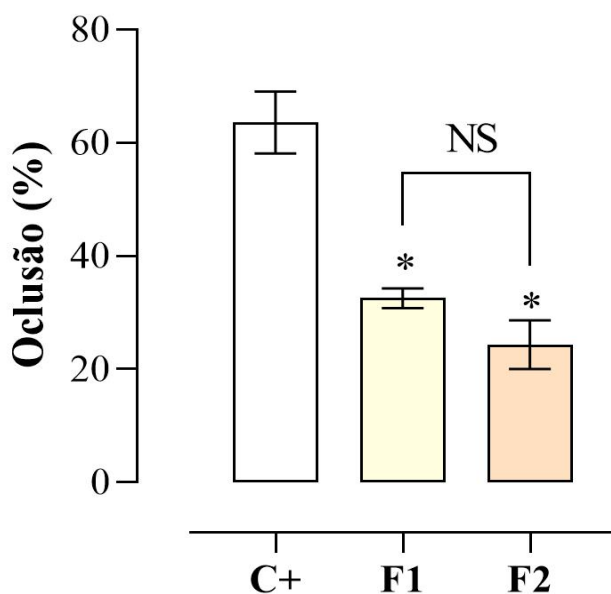
Formulações com capacidade oclusiva podem contribuir no processo de cicatrização, uma vez que contribuem com a hidratação e regeneração da pele, além de aprimorar a permeação de ativos





(REOLON *et al.*, 2023). Entretanto, a oclusão excessiva, implica na formação de uma barreira física que retém a umidade e pode ter impactos negativos na ventilação e troca de gases, comprometendo a respiração da pele, que é importante para o processo de cicatrização. Além disso, a umidade excessiva e a falta de ventilação podem criar um ambiente propício para o crescimento bacteriano. Isso aumenta o risco de infecções, o que é particularmente prejudicial em áreas já comprometidas pela queimadura (SARI *et al.*, 2023). Portanto, ao escolher formulações adequadas para o tratamento de queimaduras, é crucial buscar um equilíbrio, evitando oclusividade excessiva para garantir uma cicatrização eficaz, prevenir infecções e manter condições adequadas para o processo de regeneração da pele.

Figura 5 - Potencial de oclusão.



\*significa diferença significativa com o controle positivo ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey); NS – não significativo. C+ - controle positivo; F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

#### Atividade antioxidante

O método utilizado para analisar diretamente a capacidade antioxidante *in vitro* envolveu a avaliação da capacidade de neutralização do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila, conhecido como DPPH. Esse teste possibilita a determinação da porcentagem de atividade antioxidante, indicando a quantidade de DPPH consumida pelo antioxidante, ou a capacidade de neutralização de radicais livres, bem como a porcentagem de DPPH remanescente no meio reacional (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020).

Na determinação de potencial antioxidante, a F1 apresentou uma atividade de  $82,28 \pm 13,04\%$  e a F2 de  $61,51 \pm 7,50\%$  sendo consideravelmente menor se comparado com a F1 ( $p < 0,05$ , teste t de Student). Tal diferença pode ser justificada devido ao tipo de goma, uma vez que as gomas podem ter atividade antioxidante (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Um dos indicativos de atividade oxidante das gomas é a presença dos oligômeros em sua estrutura. Assim, a goma gelana apresenta maior número de oligômeros em sua composição, o que poderia explicar a maior atividade antioxidante observada para a F1 (BAAWAD *et al.*, 2021).

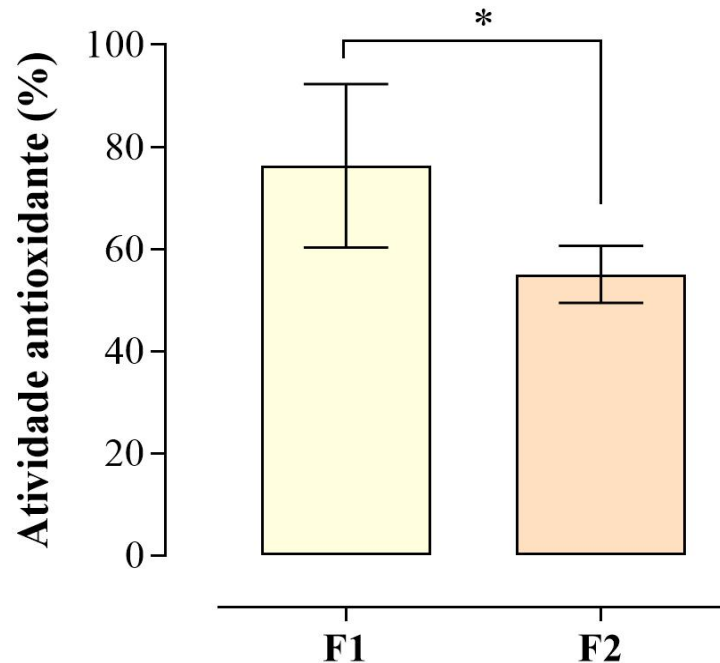
As células de defesa liberam espécies reativas ao longo de toda a fase inflamatória do processo de cicatrização de feridas, visando proteger o tecido contra microrganismos e impulsionar a formação de novos vasos sanguíneos. Apesar das funções benéficas, o acúmulo de espécies reativas pode gerar um desequilíbrio no estado oxidativo, favorecendo a oxidação de macromoléculas e causando



danos às estruturas celulares (SARI *et al.*, 2023). Esse cenário prejudica, conseqüentemente, o processo de cicatrização das feridas. Dessa forma, substâncias com ação antioxidante podem ter papel importante no processo de cura de feridas.

A presença de camazuleno e  $\beta$ -farneseno na composição do óleo de camomila, conferem propriedades antioxidantes ao óleo, e podem modular o estado de oxidação do tecido cutâneo (MIHYAOUI *et al.*, 2022; REOLON *et al.*, 2023; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). Diante disso, a atividade antioxidante das formulações desenvolvidas, principalmente da F1, pode contribuir para a manutenção do equilíbrio do estado oxidativo e assim promover a aceleração do processo de cicatrização.

Figura 6 - Atividade antioxidante utilizando radical DPPH.



\*significa diferença significativa com o controle positivo ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

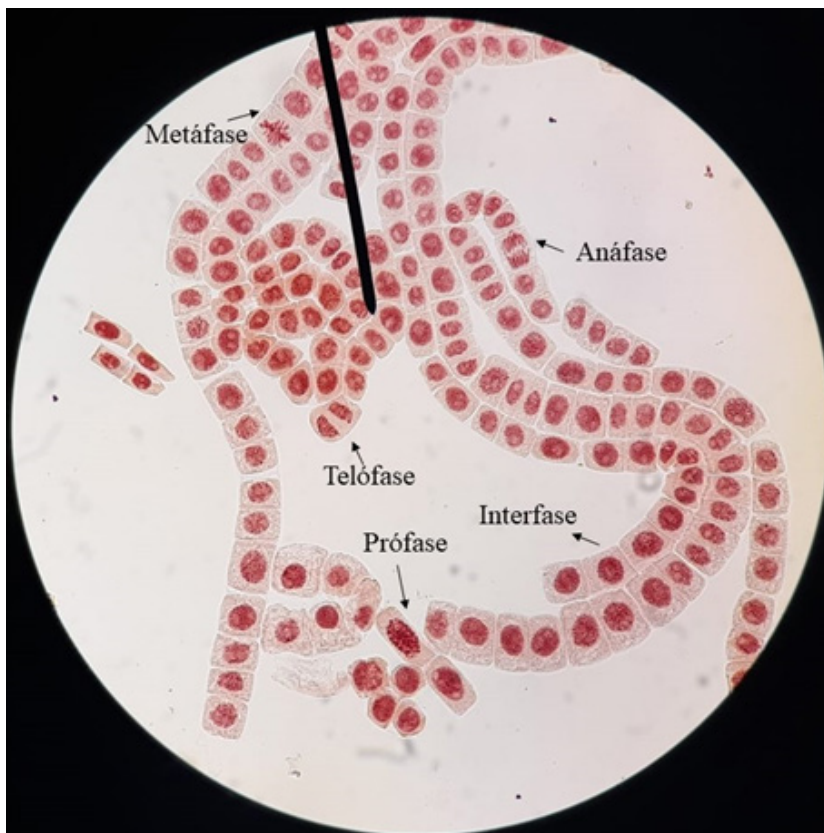
#### Avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*

O emprego de *Allium cepa* como modelo na avaliação toxicológica de formulações tem se destacado, e alguns estudos já documentaram uma correlação entre os danos observados em células meristemáticas desse modelo e as células humanas (GHOSH *et al.*, 2016; MARCHIORI *et al.*, 2010; OSMARI *et al.*, 2023). As vantagens dos testes de toxicidade baseados em plantas incluem alta sensibilidade, relevância ecológica, simplicidade de execução, boa correlação com sistemas animais e baixo custo (ALIAS *et al.*, 2023). Além disso, considerando as questões éticas do uso de modelos animais em testes de toxicidade, os modelos vegetais podem servir como ferramentas bioanalíticas úteis para a triagem inicial da citogenotoxicidade de produtos de cuidados pessoais (NAWALAGE; PATHIRATNE, 2020). O modelo de *Allium cepa* é considerado um bom bioindicador devido ao seu grande tamanho de genoma ( $> 15.000$  Mbp) e baixo número de cromossomos ( $2n = 16$ ) (ARUMUGANATHAN; EARLE, 1991). Essas características permitem fácil análise de diferentes parâmetros, como índice mitótico, micronúcleo e aberrações cromossômicas, além dos cromossomos de *Allium cepa* exibirem semelhanças morfológicas com células de mamíferos (ALIAS *et al.*, 2023; BONCIU *et al.*, 2018; FIRBAS; AMON, 2014). Apesar de escassos, já existem na literatura trabalhos que utilizaram o modelo de *Allium cepa* para avaliar cito e/ou genotoxicidade de formulações de uso tópico (ALIAS *et al.*, 2023; MONDAL; DEBNATH, 2022; UDENGWU; CHUKWUJEKWU, 2008).



A capacidade de substâncias causarem redução nos eventos mitóticos está relacionada à citotoxicidade, indicando uma diminuição nos níveis de divisão celular. Assim, substâncias que reduzam o índice mitótico (IM%) apresentam indicativo de citotoxicidade (BONCIU *et al.*, 2018). As diferentes fases da mitose estão ilustradas na Figura 7.

**Figura 7** - Ilustração das fases da mitose nas células de *Allium cepa*.

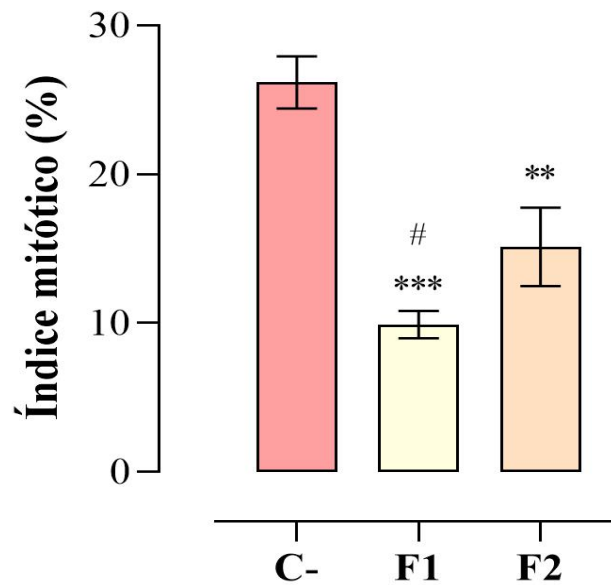


Fonte: Autores, 2023.

A Figura 8 demonstra a avaliação preliminar da citotoxicidade para as formulações desenvolvidas neste estudo. É possível observar que ambas as formulações apresentarem IM% menor que o controle negativo ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey), indicando possível citotoxicidade. Além disso, a F1 mostrou-se mais tóxica que a F2 ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). Isso pode ser explicado pela alta concentração de óleo de camomila testada no estudo (600  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Este resultado vai ao encontro estudos anteriores que avaliaram a citotoxicidade do óleo de camomila em linhagem de fibroblastos, no qual valores de  $\text{IC}_{50}$  de aproximadamente 90  $\mu\text{g}/\text{mL}$  foram obtidos (GÖGER *et al.*, 2018). A atividade citoprotetora da goma carragena vem sendo demonstrada na literatura quando investigada em linhagens celulares. Neste sentido, a atenuação do efeito de citotoxicidade observado para F2 pode estar relacionado com os efeitos citoprotetores desempenhados por este polissacarídeo (NEAMTU *et al.*, 2022; YUAN *et al.*, 2006). Assim, este achado nos dá indícios preliminares da segurança das formulações desenvolvidas, as quais serão melhor investigadas nesse quesito empregando-se uma curva de concentração de óleo de camomila. Além disso, testes em culturas celulares deverão ser conduzidos para se obter mais dados quanto a segurança dos géis-creme.



Figura 8 - Índice mitótico após avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*.



\*significa diferença significativa com o controle negativo; # significa diferença significativa entre F1 e F2 ( $p < 0,05$ , ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). C- - controle negativo; F1 - formulação com goma gelana; F2 - formulação com goma carragena.

### Conclusão

Os géis-cremes à base de gomas naturais desenvolvidos neste estudo mostraram-se plataformas vantajosas para veiculação do óleo de camomila para via cutânea. As formulações apresentaram-se significativamente iguais diante do potencial bioadesivo e oclusivo, com resultados interessantes para aplicação em feridas causadas por queimaduras. A formulação F1, preparada com goma gelana, demonstrou maior atividade antioxidante, entretanto, apresentou maior citotoxicidade na avaliação preliminar no ensaio com *Allium cepa*.

Os resultados apresentados neste estudo, principalmente em relação a atividade antioxidante e os potenciais de bioadesão e oclusão, podem ser promissores para contribuir no processo de cicatrização de feridas cutâneas causadas principalmente por queimaduras, maximizando a adesão do tratamento pelo paciente, causando o mínimo de desconforto na aplicação. Como perspectivas futuras deste trabalho, devem ser consideradas avaliações em relação ao perfil de liberação/permeação, potencial cicatrizante, bem como uma curva de dose no ensaio de citotoxicidade, além de, avaliação em células humanas.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a indústria CPKelco pela doação das gomas e a Patrícia Machado pelo auxílio na contagem das lâminas das cebolas.

### Referências

ALI, A.; SKEDUNG, L.; BURLEIGH, S.; LAVANT, E.; RINGSTAD, L.; ANDERSON, C. D.; WAHLGREN, M.; ENGBLOM, J. Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: A comparative study on effects of excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 613, p. 121370, 5 fev. 2022. Acesso em: 28 nov. 2023.

ALIAS, C.; FERETTI, D.; VIOLA, G. V. C.; ZERBINI, I.; BISCEGLIE, F.; PELOSI, G.; ZANI, C.; BUSCHINI, A.; CARCELLI, M.; ROGOLINO, D.; RESTIVO, F. M.; DEGOLA, F. *Allium cepa* tests: A plant-based tool for



the early evaluation of toxicity and genotoxicity of newly synthesized antifungal molecules. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 889, p. 503654, 1 jul. 2023. Acesso em: 28 dez. 2023.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira - Formulário Nacional**. [s.l.: s.n.].v. 2ª edição.

ARUMUGANATHAN, K.; EARLE, E. D. Nuclear DNA content of some important plant species. **Plant Molecular Biology Reporter**, v. 9, n. 3, p. 208–218, ago. 1991. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02672069>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

ASATI, S.; JAIN, S.; CHOUBEY, A. Bioadhesive or Mucoadhesive Drug Delivery System: A Potential Alternative to Conventional Therapy. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 4- A, p. 858–867, 11 nov. 2019. Disponível em: <<https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/3708>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

ATHIKOMKULCHAI, S.; TUNIT, P.; TADTONG, S.; JANTRAWUT, P.; SOMMANO, S. R.; CHITTASUPHO, C. Moringa oleifera Seed Oil Formulation Physical Stability and Chemical Constituents for Enhancing Skin Hydration and Antioxidant Activity. **Cosmetics 2021, Vol. 8, Page 2**, v. 8, n. 1, p. 2, 25 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-9284/8/1/2/htm>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BAAWAD, A.; RICE, C.; HAMIL, T.; MURPHY, K.; PARK, J.; KIM, D. S. Molecular weight effects of low acyl gellan gum on antioxidant capacity and rheological properties. **Journal of food science**, v. 86, n. 10, p. 4275–4287, 1 out. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34435362/>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

BLANCHARD, James.; SAWCHUK, R. J.; BRODIE, B. B. Principles and Perspectives in Drug Bioavailability. p. 334, 21 nov. 1978. Disponível em: <<https://karger.com/books/book/1123/Principles-and-Perspectives-in-Drug>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

BONCIU, E.; FIRBAS, P.; FONTANETTI, C. S.; WUSHENG, J.; KARASMAILOĞLU, M. C.; LIU, D.; MENICUCCI, F.; PESNYA, D. S.; POPESCU, A.; ROMANOVSKY, A. V.; SCHIFF, S.; ŚLUSARCZYK, J.; DE SOUZA, C. P.; SRIVASTAVA, A.; SUTAN, A.; PAPINI, A. An evaluation for the standardization of the *Allium cepa* test as cytotoxicity and genotoxicity assay. **Caryologia**, v. 71, n. 3, p. 191–209, 3 jul. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00087114.2018.1503496>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

BURKE, K. E. Protection From Environmental Skin Damage With Topical Antioxidants. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 105, n. 1, p. 36–38, 1 jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238971/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

DAI, Y. L.; LI, Y.; WANG, Q.; NIU, F. J.; LI, K. W.; WANG, Y. Y.; WANG, J.; ZHOU, C. Z.; GAO, L. N. Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. **Molecules 2023, Vol. 28, Page 133**, v. 28, n. 1, p. 133, 23 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/133/htm>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

FERREIRA, L. M.; SARI, M. H. M.; AZAMBUJA, J. H.; DA SILVEIRA, E. F.; CERVI, V. F.; MARCHIORI, M. C. L.; MARIA-ENGLER, S. S.; WINK, M. R.; AZEVEDO, J. G.; NOGUEIRA, C. W.; BRAGANHOL, E.; CRUZ, L. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational new drugs**, v. 38, n. 3, p. 662–674, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264068/>>. Acesso em: 23 nov. 2023.



FIRBAS, P.; AMON, T. Chromosome damage studies in the onion plant *Allium cepa* L. **Caryologia**, v. 67, n. 1, p. 25–35, 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00087114.2014.891696>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

GHOSH, M.; JANA, A.; SINHA, S.; JOTHIRAMAJAYAM, M.; NAG, A.; CHAKRABORTY, A.; MUKHERJEE, A.; MUKHERJEE, A. Effects of ZnO nanoparticles in plants: Cytotoxicity, genotoxicity, deregulation of antioxidant defenses, and cell-cycle arrest. **Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis**, v. 807, p. 25–32, 1 set. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542712/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GÖGER, G.; DEMIRCI, B.; ILGIN, S.; DEMIRCI, F. Antimicrobial and toxicity profiles evaluation of the Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil combination with standard antimicrobial agents. **Industrial Crops and Products**, v. 120, p. 279–285, 15 set. 2018. . Acesso em: 29 nov. 2023.

GÖKÇE, G.; YAPRAK KARAVANA, S.; ALPER BAĞRIYANIK, H.; PEKÇETİN, Ç.; ALĞIN YAPAR, E.; AYBAR TURAL, G.; HOMAN GÖKÇE, E.; BIOL, T. J.; GÖKÇE, G.; YAPRAK KARAVANA, S.; BAĞRIYANIK, A.; PEKÇETİN, Ç.; ALGIN YAPAR, E.; HOMAN GÖKÇE, E. Design and in vitro, in vivo evaluation of antioxidant bioadhesive gels for burn treatment. **Turkish Journal of Biology**, v. 46, n. 3, p. 251–262, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://journals.tubitak.gov.tr/biology/vol46/iss3/6>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

KIM, D. E.; PRUSKOWSKI, K. A.; AINSWORTH, C. R.; LINSENBARDT, H. R.; RIZZO, J. A.; CANCIO, L. C. A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis. **Journal of Burn Care & Research**, v. 40, n. 6, p. 983–995, 16 out. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/jbcr/irz111>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

LIRA, A. M.; ARAÚJO, A. A. S.; BASÍLIO, I. D. J.; SANTOS, B. L. L.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O. Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations. **Thermochimica Acta**, v. 457, n. 1–2, p. 1–6, 15 jun. 2007. . Acesso em: 28 nov. 2023.

LIU, E.; GAO, H.; ZHAO, Y. J.; PANG, Y.; YAO, Y.; YANG, Z.; ZHANG, X.; WANG, Y. J.; YANG, S.; MA, X.; ZENG, J.; GUO, J. The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 900439, 22 jul. 2022. . Acesso em: 29 dez. 2023.

MARCHIORI, M. C. L.; RIGON, C.; DA S. JARDIM, F.; GIULIANI, L. M.; COPETTI, P. M.; SAGRILLO, M. R.; OURIQUE, A. F.; CRUZ, L. Hydrogel Containing Silibinin-Loaded Pomegranate Oil-Based Nanocapsules for Cutaneous Application: In Vitro Safety Investigation and Human Skin Biometry and Permeation Studies. **AAPS PharmSciTech**, v. 24, n. 6, 1 ago. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349650/>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

MARCHIORI, M. L.; LUBINI, G.; DALLA NORA, G.; FRIEDRICH, R. B.; FONTANA, M. C.; OURIQUE, A. F.; BASTOS, M. O.; RIGO, L. A.; SILVA, C. B.; TEDESCO, S. B.; BECK, R. C. R. Hydrogel containing dexamethasone-loaded nanocapsules for cutaneous administration: preparation, characterization, and in vitro drug release study. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 36, n. 8, p. 962–971, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590450/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MARKIEWICZ-GOSPODAREK, A.; KOZIOŁ, M.; TOBIASZ, M.; BAJ, J.; RADZIKOWSKA-BÜCHNER, E.; PRZEKORA, A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC8834952/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.



MARQUARDT, D.; SUCKER, H. Oil-in-water-emulsion gels: determination and mathematical treatment of flow properties. 1998. . Acesso em: 28 dez. 2023.

MAYBA, J. N.; GOODERHAM, M. J. A Guide to Topical Vehicle Formulations. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 22, n. 2, p. 207–212, 1 mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137492/>>. Acesso em: 29 out. 2023.

MERG, C. D.; REOLON, J. B.; RECHIA, G. C.; CRUZ, L. Locust bean gum hydrogels are bioadhesive and improve indole-3-carbinol cutaneous permeation: influence of the polysaccharide concentration. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e21770, 22 maio 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjps/a/L7pfBNfKCsNpJLvzygQjtk/?lang=en>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MIHYAOUI, A. EI; ESTEVES DA SILVA, J. C. G.; CHARFI, S.; CASTILLO, M. E. C.; LAMARTI, A.; ARNAO, M. B. Chamomile ( *Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454969/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MONDAL, N. K.; DEBNATH, P. Impact of two commercially available hair dyes on germination, morpho-physiology, and biochemistry of *Cicer arietinum* L. and cytotoxicity study on *Allium cepa* L. root tip. **Environmental Research**, v. 208, p. 112681, 15 maio 2022. . Acesso em: 28 dez. 2023.

NAWALAGE, S. K.; PATHIRATNE, A. Application of cytogenetic model *Allium cepa* for screening potential cytogenotoxicity of herbal-based hair dyes. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, p. 1366–1372, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10934529.2020.1795502>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

NEAMTU, B.; BARBU, A.; NEGREA, M. O.; BERGHEA-NEAMȚU, C. Ștefan; POPESCU, D.; ZĂHAN, M.; MIREȘAN, V. Carrageenan-Based Compounds as Wound Healing Materials. **International Journal of Molecular Sciences** 2022, v. 23, n. 16, p. 9117, 14 ago. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9117/htm>. Acesso em: 29 nov. 2023.

OSMARI, B. F.; GIULIANI, L. M.; REOLON, J. B.; RIGO, G. V.; TASCA, T.; CRUZ, L. Gellan gum-based hydrogel containing nanocapsules for vaginal indole-3-carbinol delivery in trichomoniasis treatment. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 151, p. 105379, 1 ago. 2020. Acesso em: 29 out. 2023.

OSMARI, B. F.; MEDEIROS, G. A.; REOLON, J. B.; PRADO, V. C.; BRUCKER, N.; CRUZ, L. Cationic nanocapsule suspension as an alternative to the sublingual delivery of nifedipine. **Pharmaceutical development and technology**, v. 28, n. 5, p. 403–413, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37078702/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

PAGANO, C.; CECCARINI, M. R.; CALARCO, P.; SCUOTA, S.; CONTE, C.; PRIMAVILLA, S.; RICCI, M.; PERIOLI, L. Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 178, p. 488–499, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925372/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

REOLON, J. B. **Formulações farmacêuticas contendo nanocápsulas Poliméricas de óleo de romã e 3,3'-diindolmetano com Potencial aplicação na terapia do melanoma cutâneo cutâneo**. 2022. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2022.

REOLON, J. B.; SARI, M. H. M.; MARCHIORI, C.; DALLABRIDA, K. G.; SANTOS, J. A. R. dos; ALMEIDA, I. de F. R. de; ALVES, F. M. S.; BONINI, J. S.; FERREIRA, L. M. Herbal drugs-loaded soft nanoparticles for



treating skin disorders: Where do we stand? **Industrial Crops and Products**, v. 206, p. 117602, 15 dez. 2023. Acesso em: 28 nov. 2023.

ROCHA, C. de L. J. V. Histofisiologia e classificação das queimaduras: consequências locais e sistêmicas das perdas teciduais em pacientes queimados. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais - Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v.1, n.3, p.140–147, 2009. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/riee/article/view/23915>. Acesso em: 28 nov. 2023.

ROSA, P.; DOS SANTOS, J.; LEHMEN, T. F.; WEBER, J.; FLORES, F. C.; DE BONA DA SILVA, C.; OLIVEIRA, S. M.; BRUSCO, I.; MILANI, G. B.; ADAMS, A. I. H. In vitro and in vivo evaluation of a desonide gel-cream photostabilized with benzophenone-3. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 42, n. 1, p. 19–27, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775013/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; COBRE, A. de F.; PONTAROLO, R.; FERREIRA, L. M. Status and Future Scope of Soft Nanoparticles-Based Hydrogel in Wound Healing. **Pharmaceutics** 2023, Vol. 15, Page 874, v. 15, n. 3, p. 874, 8 mar. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/874/htm>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; FERREIRA, L. M.; CRUZ, L. The use of natural gums to produce nano-based hydrogels and films for topical application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 626, p. 122166, 15 out. 2022. Acesso em: 22 nov. 2023.

SRIVASTAVA, J. K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. **Molecular medicine reports**, v. 3, n. 6, p. 895, 11 nov. 2010. Disponível em: </pmc/articles/PMC2995283/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

UDENGWU, O. S.; CHUKWUJEKWU, J. C. Cytotoxic effects of five commonly abused skin toning (bleaching) creams on *Allium cepa* root tip mitosis. **Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS**, v. 11, n. 18, p. 2184–2192, 1 set. 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/19137826>. Acesso em: 28 dez. 2023.

WHO. **Burns**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Acesso em: 28 dez. 2023.

YAKUPU, A.; ZHANG, J.; DONG, W.; SONG, F.; DONG, J.; LU, S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 1–16, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-13887-2>. Acesso em: 28 dez. 2023.

YUAN, H.; SONG, J.; ZHANG, W.; LI, X.; LI, N.; GAO, X. Antioxidant activity and cytoprotective effect of  $\kappa$ -carrageenan oligosaccharides and their different derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 5, p. 1329–1334, 1 mar. 2006. Acesso em: 29 nov. 2023.

ZHANG, J.; HU, K.; DI, L.; WANG, P.; LIU, Z.; ZHANG, J.; YUE, P.; SONG, W.; ZHANG, J.; CHEN, T.; WANG, Z.; ZHANG, Y.; WANG, X.; ZHAN, C.; CHENG, Y. C.; LI, X.; LI, Q.; FAN, J. Y.; SHEN, Y.; HAN, J. Y.; QIAO, H. Traditional herbal medicine and nanomedicine: Converging disciplines to improve therapeutic efficacy and human health. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 178, p. 113964, 1 nov. 2021. Acesso em: 28 nov. 2023.